Natur und Wirkungsweise von Vitamin A und C.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
verfaßt und einer
Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München
vorgelegt von

Georg Höflinger,
aus Landsberg a. Lech.

München 1940

Natur und Wirkungsweise von Vitamin A und C.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
verfaßt und einer
Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München
vorgelegt von

Georg Höflinger,
aus Landsberg a. Lech.

München 1940

Referent: Professor Amandus Hahn.

Physiologisches Institut München.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen Eltern und Geschwistern gewidmet

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548306_0130

sonders lebenswichtigen Stoff handelt. Nach der Funk-schen Theorie wird eine ganze Reihe von Krankheiten, die als Avitaminosen bezeichnet werden, auf den Mangel der Nahrung an spezifischen Vitaminen zurückgeführt. Solche Avitaminosen sind z. B. Beri-Beri, Skorbut, Pellagra, Rachitis usw. Nach dem augenblicklichen Stande der Vitaminforschung unterscheidet man folgende Vitaminformen:

a) **die fettlösliche Gruppe,** Vitamin A (antixerophtalmisch) und Vitamin D (antirachitisch),

b) **die wasserlösliche Gruppe,** Vitamin B (antineuritisch) und Vitamin C (antiskorbutisch).

Über ein Vitamin E als Fortpflanzungsvitamin gehen zur Zeit die Ansichten noch sehr auseinander. Die Lehre von den Avitaminosen nimmt in der Klinik und besonders in der Pädiatrie einen von Jahr zu Jahr größeren Raum für sich in Anspruch. Der gründlichen Erforschung der Vitaminwirkung stehen bisher große Schwierigkeiten im Wege, denn über die chemische Natur dieser Stoffe herrscht teilweise noch Dunkel. Der Weg zu ihrer vollkommenen Isolierung und Reindarstellung ist noch nicht vollständig gefunden, obwohl zahlreiche Biologen und Chemiker sich diesen Problemen mit großer Mühe hingegeben haben.

Nach Osborne und Mendel, Cohen und Mendel ist Lebertran sehr reich an Vitamin A und arm an Vitamin C und D. Die Hefe enthält viel Vitamin B. Im Orangen- und Zitronensaft befindet sich nach Chik-Hume-Skelton reichlich das Vitamin C.

Entstehung des Vitamins A.

Das Carotin gehört zu den im Pflanzen- und Tierreich am weitesten verbreiteten Pigmenten. Als ständiger Begleiter des Chlorophylls ist es in den meisten gelben Blüten, Früchten und Wurzeln enthalten. Wie neuerdings festgestellt wurde, tritt es in zwei Formen im Pflanzenreich auf, die als α- und β-Carotin bezeichnet werden. Das α-Carotin ist stark optisch aktiv, β-Carotin dreht die Ebene des polarisierten Lichtes nicht. Diese beiden Isomeren kommen häufig zusammen vor, z. B. in der Rübe, jedoch in den Spinatblättern und im Paprika tritt die β-Form ab und zu allein auf. Vor ungefähr 100 Jahren hat Wackenroder das Carotin als ersten Carotinoidfarbstoff aus der Mohrrübe isoliert. Erst als es den Botanikern Tswett und Schmuck gelang, die starke Verbreitung der Carotinoidpigmente im Pflanzenreich nachzuweisen, wurden zu Beginn dieses Jahrhunderts auf dem Carotinoidgebiet größere Fortschritte erzielt. Fast zur gleichen Zeit isolierte Willstätter mehrere dieser Pigmente in kristallisierter Form und legte ihre mechanischen Formeln fest. Einen mächtigen Aufschwung machte die Carotinoidchemie als entdeckt wurde, daß der Prototyp der Gruppe, das Carotin, höchst interessante physiologische Wirkungen besitzt.

Heute sind ungefähr 12 verschiedene Grundtypen von Carotinoidpigmenten bekannt. Viele von ihnen treten in Form von Estern im Pflanzen- und Tierreich auf.

Drei Carotinoide besitzen den Charakter von Carbonsäuren, nämlich Crocetin $C_{19}H_{22}O_4$, Bixin $C_{25}H_{30}O_1$ und Azafrin, während der Tomatenfarbstoff Lycopin $H_{40}H_{56}$ und die beiden isomeren α und β Carotine Kohlenwasserstoffe sind. Die übrigen Pigmente dieser Verbindungsklasse enthalten als funktionelle Gruppen zwei oder mehrere alipha-

mit dem Ausgangsprodukt überein. Es wird hierdurch die Vermutung ausgeschlossen, daß gereinigtes Carotin noch andere fremde Begleiter enthält, die für die Wachstumswirkung verantwortlich gemacht werden können.

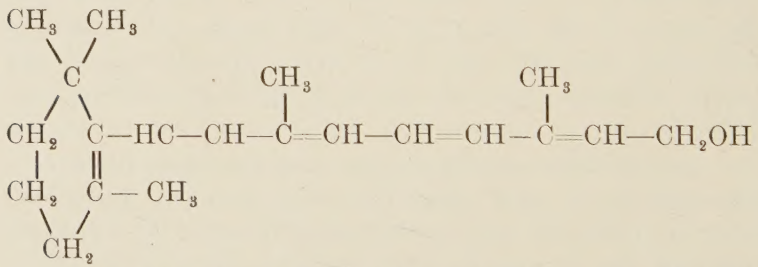
von Euler, Heilbron, Moore und andere Autoren haben sichergestellt, daß das Carotin mit dem Vitamin A nicht identisch ist. Dies erfolgte durch Vergleich der Absorptionsspektren des Carotins einerseits, der unverseifbaren Tranrückstände andererseits. So besitzen auch die intensiven Blaufärbungen, die mit Carotin und Vitamin-A-Präparaten aus Tran bei Zusatz einer Chloroform-Antimontrichloridlösung auftreten, ganz verschiedene Absorptionsbanden.

Bis vor kurzer Zeit bestanden über die Natur des Lebertran-Vitamins A ganz verchiedene Auffassungen. Viele Forscher vertraten die Ansicht, daß es der Gruppe der Cholesterine bzw. des Oxycholesterins angehöre. Als es nun gelang, in gewissen Fischölen vitamin-A-reiche Ausgangsprodukte in Bearbeitung zu nehmen, konnte ein wesentlicher Fortschritt in der Chemie des Vitamins A erzielt werden. Auf die Herstellung der Vitamin-A-Präparate wird noch Bezug genommen.

Die Eigenschaften der gereinigten Vitamin-A-Präparate lassen erkennen, daß es sich um ein Polyen vom Typus anderer Carotinoide handelt. Ein Beweis hierfür sind z. B. die intensiven Farbreaktionen mit Antimon-Trichlorid und Arsen-Trichlorid und Schwefelsäure, ferner die Tatsache, daß bei Zusatz von Jodlösung zu einer Vitamin-A-Lösung in Benzin ein schwarzes Additionsprodukt ausfällt, das äußerlich den Jodadditionsverbindungen des Carotins der Xanthophylle usw. gleicht.

Über die Konstitution des Hauptbestandteils des Vitamin-A-Präparates gaben Oxydationsversuche näheren Aufschluß. Es entsteht beim Abbau mit Ozon Geronsäure, die gleiche Verbindung wie aus β-Carotin, woraus hervorgeht, daß im Vitamin A dasselbe Kohlenstoffringsystem wie im β-Carotin enthalten ist. Die Oxydation mit Permanganat ergab, bezogen auf ein Molekulargewicht von zirka 300, 2 Mol Essigsäure, diejenige mit Chromsäure 3 Mol Essigsäure. Bei der katalytischen Hydrierung werden gegen 5 Mol H_2 aufgenommen.

Da nun die Molekulargewichtsbestimmungen in Kampfer sowie die von Bruins, Overhoff und J. K. Wolff auf Grund der Diffusionsgeschwindigkeit des Vitamins A berechneten übereinstimmend zu zirka 300 führten, ergibt sich für die Verbindung als wahrscheinlichste Konstitutionsformel folgendes Bild:



Die hier angenommene Hydroxylgruppe ist durch Veresterung des Vitamins A nachzuweisen. Die Ester besitzen die von der Formel geforderte Zusammensetzung und liefern bei der Verseifung die Grundsubstanz in allen Eigenschaften wieder zurück. Die Ester besitzen wie das Vitamin A selbst

aus verschiedenen Organen. Das betreffende Organ, vor allem Lebergewebe, wird zu einem feinen Brei zerrieben. Zu 50—100 g dieses Breies wird die fünffache Volumenmenge reines Aceton zugesetzt und die Mischung über Nacht im Eisschrank belassen, dann rasch getrocknet und ein dem Gewebe gleiches Volumen wasserfreier Äther zugesetzt. Nach einer Stunde wird der Ätherextrakt entfernt und mit trockenem Natriumsulfat getrocknet. Der Äther wird abdestilliert und der Rückstand noch einmal mit einer kleinen Menge wasserfreiem Äther versetzt und filtriert, um die löslichen Bestandteile zu entfernen. Der trockene Extrakt wird gewogen, im sauerstofffreien Olivenöl gelöst und in Ampullen gefüllt. Gewöhnlich wird soviel Öl genommen, daß 1 ccm Öl den Extrakt aus 5 g frischer Leber enthält. Das Produkt wird nach Rosenheim kolorimetrisch und im Fütterungsversuch an Ratten ausgewertet.

Ein Vitamin-A-Präparat, das durch Verseifung eines Leberextraktes von Hippoglossus und nachfolgendes Ausfrieren von Stearinen dargestellt worden war, hatte eine biologische Aktivität von etwa 150, bezogen auf diejenige des Dorschlebertrans = 2. Es hatte nach Karrer 1000 A = 5000 ergeben. Virgin hat aus dem Leberextrakt der Steinbutte durch Verseifen unter Stickstoff und Ausfrieren

der Stearine ein Präparat erhalten, dessen biologische Aktivität höher war als die des Hippoglossus-Präparates, nämlich rund 100 mal größer als die des Dorschlebertrans, und betrug annähernd 200 internationale Einheiten, bezogen auf den vom Departement of the Biogical Standards, National Institute for Medical Research, London, ausgegebenen Vitamin-A-Standard.

Als internationale Einheit für das Vitamin A gilt 1 γ Carotin. Es wird hergestellt aus Karotten nach der Methode von Willstädter. Es wird gereinigt durch Ausfrieren mit Methanollösung und weiterhin durch fraktionierte Adsorption an Fasertonerde, bis es schließlich einen Schmelzpunkt von 179° aufweist.

Dosierung von Vitamin A in Form von Carotin.

Polak Arthur und Jan A. Stokois gelang es mit verschiedenen, sicher Vitamin-A-freien Kostsätzen bei 52 Ratten durch Zufütterung von 0,5—1,0 γ Carotin täglich pro Tier das Auftreten einer Xerophtalmie zu verhindern bzw. eine schon bestehende zu heilen. Das Wachstum war normal.

Nachweis und Bestimmung des Vitamins A.

Bei Untersuchungen einer Substanz über den Nachweis des Vitamins A geht man im Tierversuch so vor, daß man junge wachsende Ratten bei einem vitaminfreien Futter zunächst solange erhält, bis keine Gewichtszunahme mehr eintritt. Diese Vorperiode dauert 3—4 Wochen; erst dann kann die Untersuchung der Substanz beginnen. Die quantitative Untersuchung der Substanz ist schwieriger. Man muß fallende Mengen der Substanz an eine größere Anzahl Ratten verfüttern und sehen, bei welcher Mindestzulage noch ein normales Wachstum möglich ist. Dann kann man schätzungsweise den Vitamingehalt mit demjenigen anerkannt guten Lebertrans oder guter Meiereibutter vergleichen. Diese Methode ist sehr mühsam. Man ist daher dazu übergegangen, durch Farbreaktionen den Vitamin-A-Gehalt einer Substanz zu bestimmen. So erhält man, wie bereits

erwähnt wurde, mit Arsentrichlorid und Antimontrichlorid mit Substanzen, die A-haltig sind, Blaufärbungen, deren Intensivität man mit dem Tintometer bestimmen kann. Zur quantitativen Bestimmung von A-Stoff in Lebertran und Leberextrakt wird das Material verseift, der unverseifbare Anteil ausgeschüttelt und nach Zugabe von Antimontrichlorid-Reagens die Bande bei 610 mμ bestimmt. 5 Lovibond-Einheiten sind dann 3—4 Ratteneinheiten.

Da bei der Bestimmung des Blauwertes mit $SbCl_3$ (Car-Price-Reaktion) zuweilen bei ein und demselben Carotinoid-Präparat abweichende Zahlen erhalten wurden, führten v. Euler und P. Karrer an den Präparaten Karrers Neubestimmungen aus. Bei der Car-Price-Reaktion verschiedener Carotinoide wurde ein Einfluß von Reaktionszeit, Mischungsweise, wahrscheinlich auch der Verschiedenheit der Lichtquellen festgestellt. Ein bei der Reaktion innerhalb dreier Minuten auftretendes Maximum der Blaufärbung ist für die Berechnung des C.L.O.-Wertes geeignet. Die Genauigkeit der C.L.O.-Bestimmung wird mit etwa 10 % angegeben.

Als Vitamineinheit ist von der Hygiene-Organisation des Völkerbundes die Vitaminaktivität von 0,6 γ (1 γ = 0,001 mg) des β-Carotins vorgeschlagen worden.

Das stärkste deutsche Vitamin-A-Präparat (von Merck, Darmstadt) ist unter dem Namen Vogan erhältlich, 1 ccm des Präparates entspricht 40 000 biologischen Ratteneinheiten, die gleichbedeutend sind mit 120 000 internationalen Einheiten.

Der Bedarf des gesunden Menschen an Vitamin A bewegt sich zwischen 3 und 5 mg Carotin. Über die Ausscheidung des Vitamins A ist vorläufig noch nichts bekannt.

Physiologische Wirkung des Vitamins A.

Die Krankheiten, die durch Vitamin-A-Mangel der Nahrung entstehen, lassen sich nach Stepp-Kühman in 4 Gruppen zusammenfassen:

1. Die Haut und besonders die Schleimhaut wird bei A-Mangel degenerativ verändert. Die Haut bekommt eine Neigung zur Verhornung. Sie wird leicht rissig und

besonders für Infektionen leicht anfällig. Die Kornea trocknet aus. Es kommt zur Xerophtalmie und Keratomalazie. An Tierversuchen wurden bei A-Mangel Alveolarpyorrhoe, Otitis media und Abszedierung an den Tränendrüsen häufig festgestellt. Man bezeichnet das Vitamin A daher auch als antiinfektiöses Vitamin.

2. Es treten bei Vitamin-A-Mangel Störungen im Zentralnervensystem auf. Das Rückenmark wird degeneriert.
3. Das Vitamin A ist für die Regeneration des Sehpurpurs unerläßlich. Man vermutet, daß der Sehpurpur eine Eiweißverbindung des Vitamins A ist. Fehlt das Vitamin A, so wird kein Sehpurpur mehr gebildet und es kann Erblindung die Folge sein.
4. Vitamin-A-Mangel bewirkt beim männlichen Tier degenerative Veränderungen der Samenkanälchen und beim weiblichen Tier Resorptionssterilität.

Schließlich sei darauf hingewiesen, daß in neuerer Zeit das Vitamin A in der Therapie vieler Krankheiten eine erhebliche Rolle spielt. Es kann, wie schon erwähnt, per os gereicht werden und neuerdings auch in Ampullen für subkutane und intramuskuläre Injektionen. Bei der Basedowschen Krankheit wurden damit gute Erfolge erzielt. Bei tiefen Wunden und Verbrennungen leistet das Vitamin A in Salbenform (Unguentolan) gute Dienste. Bei Hautausschlägen ist Vitamin A, in Form von flüssigem Vogan zur Nahrung gegeben, erfolgreich verabreicht worden.

Spezifisch-dynamische Wirkung bei Mangel an Vitamin A.

Als spezifisch-dynamische Wirkung bezeichnet man eine Reaktion des Organismus, die sich als Folge einer Nahrungsaufnahme einstellt und sich in erhöhter Wärmeproduktion bzw. Zunahme des O_2-Verbrauchs äußert. Es wird meist angenommen, daß es sich dabei im wesentlichen um eine Reizwirkung von Stoffwechselprodukten handelt, speziell von solchen des Eiweißstoffwechsels. Die Größe der spezifisch-dynamischen Wirkung hängt einesteils von der Qualität und der Menge der Nahrung, andernteils auch von der Reaktionsfähigkeit des Körpers ab.

A. v. Arvay hat nun seine Versuchsratten 35 bzw. 40 Tage mit folgender Grunddiät vitaminfrei ernährt: 12 g getrocknetes vitaminfreies Fleischpulver, 36 g polierter Reis, die mit Wasser zu einem Brei gekocht wurden, und 24 g ausgelassenes Schweineschmalz. Hierzu kamen noch 3 g Salz. Während dieser Zeit sank das Körpergewicht der Tiere von 129 auf 106 zurück bzw. von 154 auf 126 g. Am Ende der Versuchsreihen boten sich äußerlich die Zeichen der Avitaminosen. Sie saßen mit gesträubtem Haar zusammengekauert im Käfig. Im Laufe der Avitaminose nimmt die spezifisch-dynamische Wirkung ab, sinkt sogar auf sehr geringe Werte.

Die physiologischen Wirkungen bei Vitamin-A-Mangel konnten erst genau festgestellt werden, als man reine Vitamin-A-Substanzen für die Versuche verwenden konnte. Die wichtigste Feststellung war die, daß das Vitamin A ein direkter Antagonist des Tyroxins ist. Das Tyroxin hebt die Wachstumswirkung des Vitamins A auf und verhindert seine Speicherung in der Leber. Andererseits bewirkt das Vitamin A eine Verminderung der Tyroxinwirkung. Die Krankheitserscheinungen, die bei übermäßiger Vitamin-A-Zufuhr auftreten, werden durch Tyroxin beseitigt. Werden Ziegen die Schilddrüsen entfernt, so können sie das in der Nahrung aufgenommene Carotin nicht in Vitamin A verwandeln. Sie geben keine weiße, sondern gelbe Milch. Die gelbe Farbe ist durch das Carotin bedingt.

Die Beziehungen des Vitamins A zum Eiweißstoffwechsel, die schon öfters untersucht wurden, sind noch nicht geklärt.

Die Beziehungen des Vitamins A zum Kohlehydrat und Fettstoffwechsel sind zur Zeit ebenfalls noch nicht einwandfrei klargelegt. Es wird angenommen, daß beim Abbau des Zuckers das Vitamin A in einem bestimmten Mengenverhältnis zu Carotin stehen muß. Für die Bildung des Fettes aus Kohlehydraten ist das Vitamin A notwendig, ebenso wie für den Aufbau des Fettes aus den Fettsäuren und Glycerin.

Über die biologiche Wachstumswirkung des Vitamins A.

Osborne, Mendel und Hopkins veröffentlichten vor 2 Jahrzehnten interessante Arbeiten, die das Wachstums-

problem von einem ganz neuen Standpunkt aus aufnahmen. Diese Autoren zeigten, daß auf eine künstlich zusammengesetzte Diät, die z. B. aus Casein, Fett, Stärke, Zucker und Salzen bestand, junge Ratten zwar lange Zeit am Leben erhalten blieben, aber das Wachstum total einstellten. Gleichzeitig wurde gezeigt, daß ein Zusatz frischer Milch bei den Tieren das Wachstum wieder normal gestaltete. Es mußte daher in der Milch außer den bekannten Bestandteilen noch ein unbekannter Stoff sein, der für das Wachstum erforderlich ist. C o l l u m und D a v i s lenkten bei dem Wachstumsproblem die ganze Aufmerksamkeit auf die Fettreaktion. Sie haben gezeigt, daß Butter wie auch der Ätherextrakt aus Eigelb ein vorzüglich wachstumförderndes Mittel ist. Diese Angaben sind auch von O s b o r n e und M e n d e l bestätigt und erweitert worden.

Die Auffassung von F u n k, daß bei verschiedenen Tierarten das Wachstum ein anderes Problem darstellt, wird bekräftigt mit einigen Versuchen, die mit Lebertranzusatz zum unpolierten Reis bei Hühnern gemacht wurden. Während Hühner bei der Ernährung mit unpoliertem Reis nicht länger als 2 Monate leben können, ist es gelungen, dieselben durch Lebertranzusatz am Leben zu erhalten. O s b o r n e und M e n d e l berichten bei Ratten über sehr gute Erfolge mit Lebertran (Vitamin A). Dieser Zusatz wirkt zwar bei Hühnern sehr günstig, regt aber das Wachstum nicht an.

Von zwei siebenmonatigen Hühnern, von denen das eine normal, das andere mit unpoliertem Reis und Lebertran ernährt wurde, hatte das eine ein Gewicht von 2500 g, das andere nur von 160 g aufzuweisen.

T o m m i hat auf Grund seiner Mäuseversuche nachgewiesen, daß normales Wachstum nur durch gleichzeitige Gabe von Vitamin A, B und C zum vitaminfreien Futter erzielt wurde, also bei Lebertran-, Hefe- und Zitronensaftzusatz. Bei ausgewachsenen Ratten wurde bei Zusatz dieser drei Vitamine ein normaler Ablauf der Lebensprozesse beobachtet. Das Zusammentreffen von 2 Vitaminen in der ersten Hälfte des Avitaminosenstadiums zeigte eine deutliche Beeinflussung der Gewichtskurve, die für A- und B-Vitamin

ausgesprochener war als für A- und C-Vitamin. In der zweiten Hälfte der Avitaminose blieb eine gleichzeitige Zufuhr von 2 Vitaminen zur vitaminfreien Grundnahrung ohne Wirkung auf die Gewichtskurve.

Ottar und Aagot R y g h haben gelegentlich einer Untersuchung der antiskorbutisch wirksamen Stoffe der Citrusfrüchte verschiedene Nebenprodukte vorgefunden, unter denen sich auch ein sterinähnlicher Körper befand. Der peroxydfreie Äther, der mit den zentrifugierten und eingedampften Fruchtsäften durchgeschüttelt wurde, war schwach gelb gefärbt und hinterließ beim Abdestillieren eine halbfeste Masse, aus dunkelgelbem Öl und weißen Kristallen bestehend. Die von dem Öl befreiten Kristalle bestanden hauptsächlich aus Hesperidin. Das gelbe Öl löste sich leicht in Alkohol, beim Behandeln mit Tierkohle resultierten perlmutterglänzende, sich fettig anfühlende Blättchen vom Schmelzpunkt 137,5°. Nach ihrem Verhalten lag ein Sterin vor, und zwar das Hydrocarotin, der Begleiter des Carotins in der Mohrrübe.

Der gelbe Ätherextrakt wurde nun auf seine Vitamin-A-Wirkung an Ratten geprüft. Es war schon früher bekannt, daß verschiedene Orangenextrakte solche Wirkungen auslösen können. Tatsächlich konnten die genannten Autoren sowohl antixerophtalmische als wachstumsfördernde Wirkung des Produktes feststellen. Es erhielten 4 Ratten, die in gewöhnlicher Weise (B.D.H.-vitaminfreie Diät mit Zusatz von Hefeextrakt und Vigantol) vorbereitet waren, an Gewicht verloren und starke Xerophtalmie aufwiesen, von dem Produkt täglich je 30 g in Paraffinöl gelöst. Schon in einer Woche war die Xerophtalmie ausgeheilt. Während 6 Wochen nahmen sie an Gewicht durchschnittlich 60 g zu.

K u h n und B r o c k m a n n haben gefunden, daß der Farbstoff des roten Palmöls, den G i l l spektroskopisch untersuchte und M o o r e in kleinen Mengen kristallisiert erhalten hat, mit dem Carotingemisch aus Karotten im Spektrum und in der Wachstumswirkung an A-vitaminfrei ernährten Ratten nahezu übereinstimmt.

Katalase- und Vitamin-A-Gehalt in Lebern carotinreich und carotinarm ernährter Ratten.

Daß das Vitamin A am Oxydationssystem des Tierorganismus beteiligt ist, wurde schon seit längerer Zeit vermutet. v. Euler und Ahlström machten deshalb Versuche, um die Lebern von Ratten nach carotinarmer und carotinreicher Diät in Bezug auf ihre Oxydationsgröße und ihren Katalasegehalt zu vergleichen. Aus den Angaben der folgenden Tabelle könnte man den Schluß ziehen, daß Katalase und Oxydationsgröße in einem gegensätzlichen Verhältnis stehen. Aus der Tabelle ist zu ersehen, daß Leberöle eine hohe Oxydationsgröße, gemessen durch die Sauerstoffaufname per Milligramm Substanz und per Stunde, besitzen, und zwar hat sich das besonders bei solchen Leberextrakten gezeigt, in welchen die Antimontrichloridreaktion und die Wachstumswirkung sehr stark gefunden worden sind. Auffallend hoch sind die Oxydationsgrößen bei hochwertigen Vitamin-A-Präparaten aus Leberölen.

Ratte Nr.	Schichtdicke	Ringer	1000 A Blut	Serum	Alter der Lösung min.	Katalase	
						1000 K	Kat. A
3054[2])	0,6	2800		540			
2893[2])	0,4	2260		330		118	65,8
2836[2])	0,4	6800			90	41,4	64,6
3059[2])	0,48	4000				10,4	36,5
						14	47,6
3057[1])	0,45	6800			120	10,3	33,4
3116[2])	0,4	3500					
2885[2])	0,5	6700			200	12	40,6
2835[2])					150	12	41,6
2879[2])	0,5	9700			9	11,5	38,3
3110[2])		7500			5	10,7	35,6
3117[2])		8600			5	13,9	46,2
1		3100					
2		7800					
3		7000					
4		2900	13600	7780			
16		3900	4800	10570			

[1]) = geringe bzw. keine Gewichtszunahme.
[2]) = gute Gewichtszunahme.

Diese Versuchsergebnisse lassen sich praktisch dahingehend auswirken, daß hiermit die Annahme berechtigt ist, daß Vitamin A an den Oxydationsvorgängen im Tierkörper wesentlich beteiligt ist.

Vitamin A als Oxydations-Katalysator.

Schon aus früheren Arbeiten von v. Euler und Hellström war bekannt, daß das Vitamin A als Oxydationskatalysator fungiert und auf die Rolle der Hydrocarotine wurde bereits hingewiesen. Euler hat wiederholt versucht, die in der Leber lebender Ratten und anderer Tiere erfolgende Umwandlung von Carotin in Vitamin A in vitro durchzuführen. Der Umstand, daß diese Versuche negativ ausfielen, hat die genannten Autoren zu der Arbeitshypothese veranlaßt, daß das Blut und speziell die Bestandteile der roten Blutkörperchen am Schicksal und an der Wirkung von A-Vitamin und Carotin im Tierkörper beteiligt sind. Die Annahme über die Rolle des Vitamins A im Tierkörper, insbesondere in Leber und Serum, veranlassen zunächst die Sauerstoffzehrung von Lebern zu vergleichen, welche infolge ungleicher Diät verschiedene Mengen von Carotinoiden (einschließlich Vitamin A) gespeichert bzw. gebildet hatten. Die entsprechenden Versuche deuten auf einen Zusammenhang zwischen dem Carotinoidgehalt der Lebern und der Atmungsgröße hin. Es kann aber, da ja Art und Größe der Sauerstoffreceptoren und Eisenporphyrine in Lebern recht unabhängig von den Lipochromen und ihren Derivaten variieren können, keine Proportionalität, kaum eine Parallelität erwartet werden.

Eine ausgesprochene Beziehung zwischen der Oxydationsgröße A, ausgedrückt durch die Sauerstoffaufnahme per Milligramm Substanz und per Stunde, und dem Vitamin-A-Gehalt, wie er in der biologischen Wachstumswirkung zum Ausdruck kommt, wurde ermittelt.

Wegen der Beziehungen, die längere Zeit zwischen Vitamin A und Hydrocarotin vermutet wurden und welche sich zwischen diesen Substanzen in Hinsicht auf die Absorption in Ultraviolett auch ergeben, wurde die Atmungsgröße

eines hydrieten Carotins, und zwar eines Dihydrocarotins, in den Kreis der Untersuchung gezogen. A r n a u d hat schon das Carotin als Atmungskatalysator angesprochen.

Folgende Tabelle enthält eine Reihe von Ölen, Leberextrakten und Präparaten: In Spalte zwei: Die Größe des Wachstumseffektes (der Vitamin-A-Wirkung) per Gewichtseinheit Substanz der Grundkost. Zum leichteren Vergleich mit der vorhergehenden Spalte ist der Wert eines Dorschlebertran-Standards = 2 gesetzt worden. In Spalte 4: Die Oxydationsgröße ausgedrückt nach W a r b u r g durch den Quotienten:

$$1000\,A = \frac{\text{cmm } O_2}{(\text{mg Substanz} \times \text{Stunden})} \; 1000.$$

Substanz	C. L. O.	Wachstumseffekt per Gewichtseinheit	Oxydationsgröße 1000 A
Arachidöl		0	2
Dorschlebertran	2	2	20—25
Leberextrakt aus:			
Makrele, Sombus scombrus I	320	60	40
desgleichen II	400	—	40
Steinbutte,			
Rhombus maximus I	930	140	72
desgleichen II	1400	—	100
Vitamin A Präparat aus Leber von:			
Scomber scombrus	3000	—	extrapol. 4000
Rhombus maximus	7850	200	„ 1000—5000
Dihydrocarotin	—	—	„ 500
Hai, Squalus acenthios . .	300	—	24

Die angegebenen A-Werte beziehen sich auf Versuche mit rund 0,5 ccm Flüssigkeit oder Lösung.

Immerhin ist der Zusammenhang zwischen Vitamin-A-Gehalt und Oxydationsgröße der Extrakte und Präparate deutlich und es scheint dies deswegen wichtig, weil damit ein experimenteller Anhaltspunkt gegeben ist für die chemische Rolle des Vitamins A und dessen nahe Beziehungen zu den Oxydationsvorgängen.

Beziehungen der Vitamin-A-Funktion zum Kalkstoffwechsel.

Die folgenden Erörterungen schließen sich an die experimentelle Beobachtung von Maccauly, nach der junge Hunde, in deren Nahrung der lipoidlösliche Faktor A der Vitaminsubstanzen fehlt, Knochenveränderungen bekommen, die in gewisser Hinsicht denjenigen bei der echten Rachitis ähnlich sind. Bei der Rachitis hat man eine wesentliche Störung darin erblickt, daß im rachitischen Körper das Knorpel- und Bindegewebe die Fähigkeit verloren habe, trotz reichlichen Kalkangebotes den Kalk zu binden. Man hat nun vermutet, daß Vitamine dieses Kalkbindungsvermögen der Gewebe bewirkten.

Aus genauen Beobachtungen rachitischer Kinder ergibt sich, daß Zulage des Vitamin A zu der Nahrung in den meisten Fällen eine Besserung des Kalkansatzes erzielt. Roter Mohrrübensaft beeinflußt den Kalkstoffwechsel günstig. Von Wichtigkeit sind hier die Arbeiten von Schloß über den Kalkansatz fördernden Einfluß des Lebertrans.

Die Hundeversuche von Miyadera führten zu dem Ergebnis, daß die Anwesenheit des Vitamins A nicht die einzige Voraussetzung für den Kalkansatz ist, aber die Analysen der Perioden, in denen Vitamin A gegeben wurde, zeigen, daß es doch eine sehr wesentliche Rolle bei der Kalkassimilation spielt, indem es den Kalkansatz in beträchtlichem Maße fördert.

Studien über den Fett-, Cholesterin- und Steroidstoffwechsel im Organismus wachsender Ratten bei An- und Abwesenheit von Vitamin A.

Die folgenden Versuche von Backiang, Liang und Wacker waren darauf gerichtet, zu ermitteln, ob in den natürlichen Fetten neben dem Vitamin A enthaltenen Begleitstoffe ebenfalls von lebenswichtiger Bedeutung sind. Es war bereits bekannt, daß wachsende Ratten nicht mehr leben können, wenn man ihnen aus der Nahrung, die alle zum Wachstum erforderlichen Bestandteile enthält, das Fett wegnimmt. Da nun erfahrungsgemäß die Tiere auch dann sterben, wenn man in der Nahrung an Stelle des Fettes eine

kalorisch äquivalente Menge Kohlehydrate setzt, kann dabei der Mangel an Energiestoffen unmöglich die Todesursache sein. Es muß also das Fett einen Stoff in sich haben, der lebenserhaltend wirkt, nämlich das Vitamin A. Es enthält noch eine Menge anderer Stoffe, deren physiologische Bedeutung noch nicht völlig geklärt ist. Es sind dies das Cholesterin mit seinen Fettsäureestern, die Steroide (Begleitsubstanzen des Cholesterins), ein luteinähnlicher gelber Farbstoff (Lipochrom) und noch andere unbestimmte Substanzen. So befindet sich im menschlichen Depotfett, allerdings in ganz kleiner Menge, ein bei 62° schmelzender, alkohollöslicher Körper. Man dachte zuerst an die Identität des Vitamin A mit einem oder mit der Gesamtheit dieser im natürlichen tierischen Fett gelösten Substanzen. Vertreter dieser umstrittenen Ansicht waren Steenbock, Rosenheim und Drummond, die einen Parallelismus von gelbem Farbstoff mit Vitamin A nachweisen konnten. Weiterhin sind die nahen Beziehungen dieser Stoffe gekennzeichnet, daß der Lipochromgehalt im menschlichen Depotfett auch parallel geht mit dem Cholesterin- und Steroidgehalt (Wacker). Trotzdem wurde bewiesen, daß das Cholesterin nicht zu den lebenswichtigsten Substanzen gezählt werden kann. Niemes und Wacker zeigten das durch den Tierversuch. Sie gaben zu einer fettarmen, K.H.-reichen Kost Cholesterin und es erwies sich, daß die so ernährten Ratten nicht nur nicht am Leben blieben, sondern sogar früher starben als solche, die fettarm und cholesterinfrei ernährt wurden. Die Erklärung dürfte in der Synthese des Cholesterins im Tierkörper zu suchen sein.

Heß und Weinstock berichteten über die antirachitische Wirkung des mit ultravioletten Strahlen behandelten Cholesterins. Ist nun das Cholesterin die Muttersubstanz des antirachitischen Prinzips, so ist mit ihm das Vitamin A nicht identisch. Es kommt darauf an, welche Bedeutung das mit dem Vitamin A parallel gehende Lipochrom haben könnte und wie das Vitamin A selbst wirkt.

Werden die Ratten in der erwähnten Weise fettarm ernährt, so sieht man anfangs dasselbe Wachstum wie bei den fettreich ernährten Kontrolltieren. Nach einigen Wochen tritt

Kohlehydrate in Fett ist daher an die Anwesenheit des Vitamin A gebunden.

Was die Bedeutung des Lipochroms betrifft, so sei erwähnt, daß Schweinefett, das keinen gelben Farbstoff enthält, als Zusatz einer sonst allen Anforderungen entsprechenden Nahrung für wachsende Ratten ungenügend ist (Drummond, Golding und Zilva). Vom Vitamin A ist bekannt, daß es sehr sauerstoffempfindlich ist (Hopkins) und nach Steinbock, Sell, Nelson und Buell kann das Vitamin A aus Alfalfaheu mit Wasserstoffsuperoxyd oxydiert und durch nascierenden Wasserstoff wieder reduziert werden. Es ist daher wenig Vitamin A erforderlich.

Das Steroid wird im wachsenden Rattenorganismus bei fettarmer Ernährung fast gar nicht, bei fetthaltiger Kost nur um ein geringes vermehrt. Der Überschuß an Steroid, der sich bei den Versuchen von Liang und Wacker ergab, bei der Analyse, konnte nicht aus der Nahrung stammen. Ob hier eine Synthese stattfindet, ist angesichts der unbekannten chemischen Natur des Steroids nicht zu entscheiden.

Über die Degeneration der männlichen Keimdrüsen infolge unzureichender Vitamin-A-Zufuhr in den Fällen ausreichender Vitamin-E-Versorgung.

Bei den männlichen Tieren, die an Vitamin-A-Mangel litten, wurde von Mason eine Degeneration der Keimepithelien festgestellt, die trotz genügender Zufuhr von Vitamin E auftrat. Bei einem Teil der Tiere konnte eine mangelnde Beweglichkeit der Spermien festgestellt werden. Bei der Versuchsanordnung wurde auch die bereits bekannte Tatsache bestätigt, daß die Tiere das Vitamin E viel reicher und länger stapeln können als Vitamin A. Trotz ausreichender Vitamin-E-Versorgung trat bei den Ratten Sterilität ein.

Wirkung des ultravioletten Lichtes auf das Vitamin A.

In großen flachen Schüsseln wurde Butterfett 6 Stunden lang den Strahlen einer Quecksilberdampf-Quarzlampe in einer Entfernung von 15 cm ausgesetzt. Das Fett war nach 3stündiger Bestrahlung völlig farblos. Eine andere Portion des Fettes wurde in einer Stickstoffatmosphäre bestrahlt, wobei keine Entfärbung beobachtet wurde. Das bestrahlte und unbestrahlte Butterfett wurde an verschiedene Vitamin-A-frei ernährte Ratten verfüttert, während eine Kontrollgruppe weiter bei ganz Vitamin-A-freier Kost gehalten wurde. Die Versuche ergaben folgende Resultate:

Bestrahlung bei Luftzutritt hatte praktisch völlige Zerstörung des Vitamins A zur Folge. Die Tiere starben zur selben Zeit wie die Kontrolltiere, nachdem in beiden Gruppen Xerophtalmie aufgetreten war. Die Bestrahlung in Stickstoffatmosphäre führte nicht zur Abnahme der antixerophtalmischen Wirksamkeit, jedoch zu einer mäßigen Verringerung der wachstumsfördernden Eigenschaften. Durch Bestrahlung in Luft wird Vitamin A zerstört. Die durch die Bestrahlung indirekt verursachte Oxydation spielt bei der Zerstörung des Vitamins eine Rolle.

II. Vitamin C.

Als Skorbut wird diejenige Krankheit bezeichnet, die sich vor allem durch Veränderungen der Kapillaren und Knochen bemerkbar macht. Diese Veränderungen, die zu den bekannten Blutungen und dem Lockerwerden der Zähne Anlaß geben, hängen, wie schon längst bekannt, mit dem Mangel an Obst- und Gemüsenahrung zusammen.

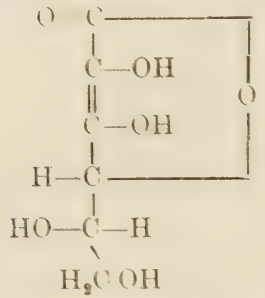
Holst, Fröhlich und Fürst gelang es, die bis dahin nur an Menschen beobachtete Krankheit experimentell an Meerschweinchen hervorzurufen und die skorbutheilende und vorbeugende Wirkung von frischem Obst und Gemüse durch Versuche festzustellen. Seit diesen Untersuchungen sind die Antiskorbutica sowie der Skorbut selbst Gegenstand zahlreicher Untersuchungen geworden. Man kam bald zu der Überzeugung, daß in den antiskorbutisch wirkenden Nährmitteln ein Stoff sein müsse, der als wirksames Prinzip tätig ist. Es wurden Versuche gemacht, diesen als Vitamin C bezeichneten Stoff rein darzustellen, um über seine chemische Natur ins Klare zu kommen.

Konstitution des Vitamins C.

Dem ungarischen Forscher v. Szent-Györgyi gelang es im Jahre 1928, das Vitamin C aus der Nebenniere des Rindes zu isolieren. Er nannte die neugewonnene Substanz vorerst Hexuronsäure. Nach einiger Zeit konnte festgestellt werden, daß diese Substanz mit dem Vitamin C vollkommen identisch ist. Sie wurde Ascorbinsäure genannt. Die Ascorbinsäure ist ein einfach gebautes Hexuronsäurederivat von der empirischen Formel $C_6H_8O_6$. Sie ist ein weißes, feines, in Wasser leicht lösliches Pulver und hat ein auffallend starkes Reduktionsvermögen. Das oxydierte Vitamin C, das übrigens noch die volle Vitaminwirksamkeit besitzt, kann durch die Gewebe leicht zur ursprünglichen Form reduziert werden und bei Oxydationsprozessen katalytisch wirken. Diesen Eigenschaften verdankt das Vitamin C seine bedeutsame Funktion bei den wichtigsten Lebensvorgängen in der Zelle. In neutraler und alkalischer Lösung wird die Ascorbinsäure vom Luftsauerstoff sehr schnell zerstört. In

saurer Lösung ist die Oxydationsgeschwindigkeit bedeutend kleiner. Die rechtsdrehende Form der Ascorbinsäure hat weit geringere Vitaminwirkung wie die linksdrehende.

Die nun für das Vitamin C in Frage kommende Formel



vermag alle bisher bekannten Befunde leicht zu deuten. Das Vitamin C konnte in folgenden Lösungsmitteln aus Zitronensaft gelöst werden:

Petroläther-Aceton 1 : 1
Petroläther-Butylalkohol 2 : 1, 4 : 1
Petroläther-Propylalkohol 1 : 1, 3 : 1
Äthylacetat und Butylalkohol.

In absolutem Äthyläther war es nicht löslich. Wurde den organischen Lösungsmitteln Ammoniak zugesetzt, so wurde das aktive Material zerstört. Es wurden verschiedene Konzentrate des Vitamins hergestellt, die zum Teil sehr stabil waren und durch mehrere Wochen hindurch ihre Wirksamkeit bei den Fütterungsversuchen behielten. Das aktive Material hat sauere Reaktion und starkes Reduktionsvermögen.

Ein antiskorbutisches Konzentrat wurde durch Extraktion der festen Bestandteile aus einer absoluten Acetonlösung mit Butylalkohol und darauffolgende Abkühlung erhalten. Es wurde noch ein unaktives Präzipitat ausgeschieden. Der aktive Extrakt von 0,09 mg ist das Äquivalent von 1 ccm Zitronensaft. Die erhaltenen Konzentrate werden am besten in Zitronen- oder Ameisensäure aufbewahrt.

Darstellung des Vitamins C.

In der neueren Literatur wird die Richtigkeit der Versuche von Ottar und Aagot R y g h und ihre Darstellungsweise des Vitamins C stark angezweifelt. Frisch gepreßter Apfelsinensaft wurde unter 25° im Vakuum eingeengt und ölige Stoffe entfernt. Durch öfteres Schütteln mit peroxydfreiem Äther wurde der Lösung vorsichtig unter stetigem Umschwenken Alkali zur schwach alkalischen Reaktion hinzugefügt. Mit Äther öfter ausgeschüttelt, die Ätherlösung mit Na_2SO_4 getrocknet und Äther abdestilliert. Der ganze Vorgang spielt sich bei N- oder CO_2Umgebung ab. Aus 40 Liter Apfelsinensaft resultierte ein 40 mg schweres, öliges, mit Kristallen durchsetztes Produkt. Die Kristalle lassen sich aus Alkohol umkristallisieren. Mit Tierkohle wurde das gelbe Öl ganz entfernt. Es blieben weiße Nadeln vom Schmelzpunkt 176° zurück. Die Analyse soll ergeben haben, daß dieser Körper mit Narkotin identisch ist ($C_{22}H_{23}NO_7$).

Die genannten Autoren haben das Narkotin auch durch Einwirkung keimender Samen in einen antiskorbutischen Stoff verwandelt. Sie behaupteten, daß das Narkotin eine Vorstufe des Vitamin C sei. Das Vitamin entstehe dann aus Narkotin beim Ausreifen der Früchte.

T i l l m a n n s und J. P. und W. H i r s c h haben in ihren Versuchen festgestellt, daß der reduzierende Stoff des Zitronensaftes eine Säure ist, etwa von der Stärke der Essigsäure. Er löst sich in Wasser, Methyl-Äthylalkohol und Aceton, nicht dagegen in Äther, Benzol und Chloroform. Er dialysiert durch Pergamentpapier und tierische Membran. Das gereinigte Präparat zeigt wie frischer Zitronensaft unter der Analysenquarzlampe hellblaue Fluoreszenz. Der gegen Sauerstoff sehr empfindliche Körper reduzierte außer Wasserstoffperoxyd die üblichen Oxydationsmittel und gab positive Kohlehydratreaktionen, Phenol-Gerbstoff, Lipoid- und Eiweißreaktionen waren negativ. Das Präparat schützte die Meerschweinchen vollkommen vor Skorbut.

O t t, Erwin K. P a c k e n d o r f haben angesichts der herrschenden Streitfragen in Bezug auf die chemische Natur des Vitamins C die Versuche T i l l m a n n s nachgearbeitet. Sie können durch ihre eigenen Versuche die Angaben von

Tillmanns über die chemischen Eigenschaften der Extraktionsrückstände bestätigen. Die genannten Autoren stellten auch aus Mammose und Glykose eine Anzahl von Hexuronsäuren dar und bestätigten die von Szent-Györgyi über seine aus Orangen hergestellte kristallisierende Verbindung, die von ihm als Hexuronsäure bezeichnet wird, gemachten Angaben.

Bestimmung des Vitamins C.

Der Vitamin-C-Gehalt in den verschiedenen Pflanzen und Früchten wird meistens nach der von Tillmanns und seinen Mitarbeitern ausgearbeiteten Titrationsmethode festgestellt. Durch Reduktion wird der blaue Farbstoff des 2,6-Dichlorphenolindophenols in seine Leukoform verwandelt. Die Titrationsmethode beruht auf der Reduktionskraft der Ascorbinsäure auf eine entsprechend verdünnte Jodlösung. Diese Bestimmung des Vitamins C wird bei tierischen Geweben und Flüssigkeiten durch die Anwesenheit anderer störender reduzierender Substanzen erschwert. Daher ist der sicherste Nachweis des Vitamins C immer noch die biologische Prüfung. Sie wird in der Regel an Meerschweinchen durchgeführt. Werden diese Tiere mit einer Vitamin-C-freien Diät (nach Szent-Györgyi bestand die Nahrung aus gequetschtem Hafer, Kleie, Butterfett, Salz und Magermilchpulver) ernährt, so setzt meistens am 15. Tage eine Gewichtsabnahme ein, die zum Tode führt. Als kleinste (= 1 M.E. = 1 Meerschweincheneinheit) C-Vitamin-Schutzdosis bezeichnet man die Tagesdosis, die den Gewichtsabfall der auf diese Weise ernährten Tiere verhütet und die Entwicklung des Skorbuts soweit aufhält, daß die Tiere beim Tode der gleichzeitig C-vitaminfrei ernährten Kontrolltiere keinerlei Skorbutsymptome zeigen. Es hat sich erwiesen, daß 0,5 mg Ascorbinsäure die Vitaminwirksamkeit von 1,5 ccm von frischem Zitronensaft besitzen.

Standard. Das reine, kristallisierte Vitamin C erscheint im Handel in Form von Tabletten und in Ampullen. Die bekanntesten Handelspräparate sind das Cebion Merck, das Redoxon Hoffmann-La Roche und das Xantan der I. G. Farbenindustrie. Göthlin beschreibt ein Verfahren zur

Bestimmung der Schwere einer Vitamin-C-Mangelkrankheit, das darauf beruht, daß bei venöser Stauung je nach der Schwere der Erkrankung mehr oder weniger zahlreiche Petechien bei verschiedener Stauungsstärke am Arm erscheinen. Er unterscheidet dabei 4 Grade: 1. Bei venöser Stauung von 65 mm Hg erscheinen auf einer Kreisfläche von 6 cm Durchmesser keine Petechien (Normal). 2. Auftreten von Petechien bei 50 mm Hg-Druck, aber nicht mehr als 6. 3. Es erscheinen mehr als 6 Petechien bei 50 mm Hg-Druck, aber noch keine bei 35 mm. Um die Heildosis eines Vitamin-C-haltigen Stoffes für 10 kg (für den Menschen) zu ermitteln, braucht man nur die Heildosis für ein 300 g schweres Meerschweinchen mit 7/3—10/3 zu multiplizieren.

Vorkommen des Vitamins C.

Da Skorbut noch sehr häufig vorkommt, wurde in sehr eingehenden Versuchen der Vitamin-C-Gehalt der Nahrungsmittel, verschiedener Früchte bestimmt. Der Gehalt der Nahrungsmittel an Vitamin C wird in M.E. = Meerschweinchen-einheiten angegeben. Untersucht wurden Beerenobst: Erdbeere 100 M.E., Heidelbeere 10, rote Johannisbeere 33, Himbeere 50, Stachelbeere 50, schwarze Johannisbeere 200, alle im rohen Zustand und jeweils 100 g. — Importierte Früchte: Apfelsine 200, Mandarine 50, Banane 16, Ananas 16, getrocknete Früchte, Trockenbanane 10, Feigen 16, Datteln 16.

Für die Bildung des Vitamins C in den Früchten ist das Licht, besonders das Sonnenlicht, von Bedeutung. H ö j e e hebt hervor, daß der Vitamin-C-Gehalt der Früchte und Gemüse in sonnenreichen Jahren besonders groß ist. A s b e c k behandelte mit Erfolg zahlreiche Fälle von Menschenskorbut mit Sonnenstrahlen. Z i l v a und S p i n k a bestrahlten C-haltige Materialien mit ultraviolettem Licht. Das vorhandene Vitamin C wurde dabei zerstört.

Im menschlichen und tierischen Organismus kommt das Vitamin C in der Leber, Milz, Niere und in größeren Mengen in Organen mit innerer Sekretion vor, wie z. B. in der Nebenniere, in der Hypophyse und im Interstitialgewebe des

Skrotums. In großer Menge ist es im Glaskörper, im Kammerwasser und in der Linse des Auges enthalten.

Bedarf an Vitamin C.

Beim Vergleich der zum Leben unbedingt nötigen Vitaminmenge ist es besonders auffallend, daß von Vitamin C eine bedeutend größere Dosis erforderlich ist. Der gesunde Mensch braucht täglich ungefähr 50 mg Vitamin C. Beim Meerschweinchen genügt eine Dosis von 0,25—0,50 mg pro Tag, um beim C-vitaminfrei ernährten Tier den Gewichtsabfall aufzuhalten und den Tod zu verhindern.

Das Vitamin C ist außer für den Menschen nur noch für das Meerschweinchen und für die Affen zum Leben unbedingt nötig. Fast alle Tiere erkranken nicht, wenn ihnen das Vitamin C aus der Nahrung entzogen wird, weil sie es in der Leber selbst bilden können.

Wird dem Organismus zuviel Vitamin C zugeführt, so speichert er es auf, bis er gesättigt ist. Der Überschuß wird im Harn ausgeschieden. Bei normaler Kost scheidet der gesunde Mensch täglich 10 mg Vitamin C aus.

Physiologische und therapeutische Wirkung des Vitamins C.

Das Fehlen des Vitamins C im Tierorganismus äußert sich durch Störungen in einer Reihe von Zellfunktionen. Wie schon erwähnt, sind für den Skorbut die Blutungen typisch, die darauf zurückzuführen sind, daß Endothelzellen nicht imstande sind, die erforderliche Menge Kittsubstanz hervorzubringen. Die schon längst bekannten Veränderungen am Knochensystem beim Skorbut haben ihre Ursachen in einer völligen Desorganisation der Knorpelzellen. Frakturen sind in diesem Zustand häufig. Außerdem sind noch charakteristisch die Ablösung der Epiphyse, Blutungen im Markraum und an den Frakturstellen.

So hat Kenzaburo eindeutig festgestellt, daß Knochenbrüche bei jungen, noch im Wachstum befindlichen Meerschweinchen besser und rascher heilten, wenn die Tiere normale Kost erhielten, als wenn sie bei einer Vitamin-C-armen Diät gehalten wurden. Die Tiere wurden 10, 20, 30

und 40 Tage nach der gesetzten Verletzung getötet und der Grad der Heilung festgestellt.

Zilva und Wells haben gezeigt, daß eine Skorbut erzeugende Diät an den Zähnen junger Meerschweinchen histologische Veränderungen hervorruft, und zwar schon zu einer Zeit, in der andere Krankheitserscheinungen auch histologisch noch nicht nachweisbar sind. Die Odontoblasten werden degeneriert. Die Innenseite des Dentinknorpels faltet sich; es bildet sich neues Bindegewebe im Pulpenraum. Durch Weiterschreiten dieses Prozesses wird die Pulpa in ein hartes Gewebe verwandelt. Alle diese Degenerationserscheinungen verschwinden bei Vitamin-C-Zufuhr. Bei der Untersuchung von Zahnschliffen derartig degenerierter Zähne wurde beobachtet, daß sich die Ascorbinsäure in unmittelbarer Nähe des Schmelzes und der dentinbildenden Zellen festsetzt.

Auch das Zahnfleisch erleidet grobe Veränderungen bei C-vitaminarmer Kost. Die Interdentalpapillen schwellen an, verfärben sich bläulich und neigen beim Kauakt und beim Reinigen zu Blutungen. Die Interdentalpapillen werden sehr oft geschwürig. In schweren Fällen greift die Ulceration auch auf das faciale bzw. ovale Zahnfleisch über und führt nun häufig zu Abklatschgeschwüren an der gegenüberliegenden Wangen- oder Lippenschleimhaut. Bei Vitamin-C-Mangel wird auch die Karies sehr begünstigt durch die mangelhafte Bildung des Zahnschmelzes. Bei den oft schwierigen Fällen von Paradentose leistet das Ascorbin sehr gute Dienste.

Da die Vitamin-C-Mangelkrankheiten immer mit Blutungen einhergehen, wurde von Böger und Schröder versucht, das Vitamin C bei Krankheiten, die als Symptome Blutungen haben, anzuwenden. Die Ascorbinsäure erwies sich als ein gutes Hämostyptikum. Gute Ergebnisse wurden bei Hämophilie erzielt. Es gelang, Blutungszeiten von 6 bis 8 Stunden auf 2—3 Minuten durch Ascorbinsäureinjektionen herabzusetzen. Welchen Eigenschaften die Ascorbinsäure ihre hämostypische Wirkung verdankt, ist noch nicht geklärt. Es ist möglich, daß sie die Wände der Kapillaren zu einer Abdichtung veranlaßt. Der Albumingehalt im Plasma steigt bei Vitamin-C-Injektion. Diese Veränderung des Blutes kann den

Stillstand der Blutungen herbeiführen. Außerdem hat die Ascorbinsäure noch gerinnungsfördernde Eigenschaften.

Rosenkranz stellte in seinen Versuchen Veränderungen im Eiweißgleichgewicht des Blutserums bei Skorbut fest. Bei Vitamin-C-Mangel erfolgt ein Absinken der Gesamtproteine des Serums. Dieser Abfall ist in der Hauptsache durch den Abfall der Albumine bedingt, derjenige der Globuline ist wesentlich geringer. Der Quotient Albumin zu Globulin ist somit beim Skorbut wesentlich kleiner. Bei Vitamin-C-Zufuhr kehren diese Werte im Verlauf von 5 bis 10 Wochen zur Norm zurück. Die Veränderungen im Bluteiweißgehalt treten vor dem Erscheinen der klinischen Symptome auf, überdauern diese und verschwinden erst mit den röntgenologisch zu beobachtenden Symptomen.

Methin und William stellten fest, daß sich bei skorbutkranken Meerschweinchen eine schwere Anämie entwickelt. Die Erythrozyten vermindern sich um die Hälfte. Ebenso war das Hämoglobin nur mehr zu 50 % vorhanden. Die Reticulozyten stiegen von 1 % auf 5—10 %. Das mikroskopische Bild des Knochenmarks der an Skorbut gestorbenen Tiere ergab wenig Erythrozyten, dafür sehr viel Normoblasten. Fettzellen waren fast völlig verschwunden. Die Skorbuttiere erholten sich durch Fütterung mit Zitronensaft sehr schnell von der Anämie. Das mikroskopische Bild des Rückenmarks geheilter Tiere war normal.

Bei Vitamin-C-armer Kost besteht eine auffällige Steigerung zu infektiösen Erkrankungen des Magendarmkanals. An Tieren, die normal und mit Vitamin-C-armer Kost ernährt wurden, wurde die Duodenalschleimhaut mechanisch verletzt. Bei den normal ernährten Tieren heilte die Wunde rasch ab, während bei den C-arm ernährten sich ein Ulcus pepticum entwickelte. Nach Smith und Corkey kommt es bei der Ernährung mit C-armer Kost in einem erheblichen Prozentsatz zu Magen- und Zwölffingerdarm-Geschwüren.

Es gibt Bakterienarten, wie z. B. die Kolistämme und der Paratyphus-B-Bazillus, die die reine Ascorbinsäure im Magen bzw. im Darm zerstören. Die Vitamin-C-Zufuhr per os ist natürlich in diesen Fällen umsonst. Hier leistet die parenterale Darreichung des Vitamins C wertvolle Dienste.

Das Auftreten von Caries der Zähne während der Schwangerschaft ist zum größten Teil eine Folge eines Vitamin-C-Mangels in der Nahrung. Man nimmt sogar an, daß Vitamin-C-Mangel in der Nahrung weibliche Sterilität bewirken kann und oft die Ursache von Früh- und Fehlgeburten ist.

Für die Säuglingsernährung ist der Vitamin-C-Gehalt der Milch von größter Bedeutung. Die normale Frauenmilch hat einen Gehalt von 4—7 % Ascorbinsäure. Die Kuhmilch enthält nur 0,07—1,1 mg% Vitamin C. Daraus ist ohne weiteres erklärlich, daß Skorbut bei Brustkindern unbekannt ist. Durch falsche Behandlung der Kuhmilch wird oft das ganze Vitamin C zerstört.

Schwertze und Murphy haben die Einwirkung des Pasteurisierens der Milch auf das Vitamin C durch Meerschweinchenversuche in Gegenwart verschiedener Metalle geprüft. Es ergab sich, daß das Vitamin C in Aluminium zu 20—40 % zerstört wurde. Etwas ungünstiger waren die Ergebnisse mit verzinntem Kupfer. Es wurde fast vollständige Zerstörung des Vitamins C hervorgerufen. Nach chemischen Versuchen von Remy steht der Kupfergehalt der Konserven im umgekehrten Verhältnis zu dem Gehalt an Vitamin C.

Die neuesten Versuche von v. Euler kommen zu dem Ergebnis, daß das Vitamin C einen ständigen Begleiter hat, das Vitamin C_2. Er hat nachgewiesen, daß Meerschweinchen, die an Skorbut leiden und mit Pneumokokken infiziert wurden, bei Zugabe von Orangen- und Zitronensaft zur Grunddiät viel rascher geheilt werden können (durch Pneumokokkenschutzwirkung) als bei Zufütterung reiner Ascorbinsäure.

Vitamin A im Antagonismus mit Vitamin C.

An der ersten Münchner Klinik wurde durch Meerschweinchenversuche ein Antagonismus der Vitamine A und C festgestellt. Meerschweinchen erhielten größere Dosen von A-Vitaminen bis die A-Hypervitaminose in Erscheinung trat. Wurde nun dem Futter Ascorbinsäure zugesetzt, so verschwand sie.

Druck von
J. Gotteswinter, München
Theatinerstraße 18